

CLÍNICA MÉDICA Y QUIRÚRGICA DE PEQUEÑOS ANIMALES

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA EN DOBERMAN PINSCHER

ARIZMENDI, Analía^{1,2,3}; BATISTA, Pablo^{2,3}; ARIAS, Daniel²; VERCELLINI, Rosario³; CRESPI, Julián¹, BARRIENTOS Laura^{1,3}, GIOVAMBATTISTA, Guillermo^{1,3}

¹Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET) "Ing. Fernando Noel Dulout", Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata (FCV-UNLP) – CONICET;

²Servicio de Cardiología, FCV-UNLP;

³CONICET.

analiaarizmendi.mv@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Cardiomiopatía Dilatada (CMD) es una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes en caninos. Se presenta principalmente en perros de razas grandes y gigantes, siendo el Doberman Pinscher (DP) una de las más afectadas (1,2). Esta enfermedad tiene alta prevalencia en este grupo racial, oscilando la misma entre 45% y 63% (1). La CMD se caracteriza por desarrollar una dilatación de las cámaras cardíacas con pérdida progresiva de la capacidad de contracción del miocardio (2,3). Esto genera una disminución del volumen minuto, pudiendo derivar en una falla cardíaca congestiva y/o muerte súbita debido a la aparición de arritmias (2,3). Durante la progresión de la misma se identifica una fase oculta, en la cual el animal no presenta signos clínicos, pero aparecen cambios morfológicos y/o eléctricos, diagnosticables mediante ecocardiografía y electrocardiografía (2,3).

Se ha demostrado que la CMD es una enfermedad de base hereditaria (3,4), por lo cual en los últimos años las investigaciones se orientaron a definir las bases genéticas de la misma. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica acerca de los avances en estudios relacionados con el diagnóstico genético de la CMD en DP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recopiló información actualizada a partir de las bases de datos internacionales online disponibles, como National Center for Biotechnology Information, Scientific Electronic Library Online y Online Mendelian Inheritance in Animals. Además se agregó información de trabajos publicados en Universidades y Congresos de distintos países. Se realizó un análisis de la bibliografía y se la comparó con los estudios reportados en humanos.

RESULTADOS

Se ha demostrado que la CMD es una enfermedad hereditaria poligénica de transmisión autosómica dominante con baja penetrancia (4,5). Hasta el momento, se han estudiado 15 genes que poseen mutaciones reportadas en humanos relacionados con el desarrollo de CMD, pero ninguna causante de esta enfermedad en DP (4).

Mausberg y col. (2011) realizaron un estudio de asociación de genoma completo (GWAS), detectando un alelo de riesgo en el cromosoma 5 responsable del 50% de los casos de CMD en la población de DP de Alemania y Reino Unido (6). En este estudio se encontró asociación genómica significativa entre varios Polimorfismos de Nucleótidos Simples (SNPs) en el Cromosoma 5 y el desarrollo de la enfermedad.

Un estudio similar realizado por Meurs (2012) identificó en un grupo de DP afectados una delección del sitio de empalme en el gen PDK4 (isoenzima 4 de la piruvato deshidrogenasa quinasa) ubicado en el cromosoma 14 que fue asociado con el desarrollo de CMD (5). Sin embargo, Owczarek-Lipska y col. (2013) estudiando poblaciones europeas de DP observaron que la delección de ese alelo era levemente más frecuente en los perros afectados pero no se evidenciaba una diferencia estadísticamente significativa (7).

DISCUSIÓN

En humanos las formas hereditarias de CMD representan hasta un 35% de los casos y se transmiten principalmente como rasgos autosómicos dominantes (4). Se han hallado varios genes relacionados con CMD en humanos, de los cuales la mayoría codifica para proteínas del citoesqueleto de las células miocárdicas, cuyas mutaciones podrían generar un deterioro en la producción o transmisión de la fuerza de contracción del corazón (4). De esos genes, 15 han sido estudiados en poblaciones de DP y otras razas, sin encontrar una relación con el desarrollo de la enfermedad en ninguna de ellas (4). Hasta el momento, el único gen reportado en DP que presenta asociación con CMD en perros de EEUU, no ha sido asociado a la enfermedad en humanos (5). Además posteriormente se demostró que esta mutación no tiene relación con el desarrollo de la enfermedad en DP Europeos, quedando en evidencia que todavía no se han descubierto todos los genes causantes de la enfermedad (7). Otro de los hallazgos genéticos de gran importancia fue la relación entre una región del cromosoma 5 y el desarrollo de la CMD en casi el 50 % de la población de DP de Europa (6). Sin embargo todavía no se ha encontrado ningún gen candidato en esta región que pueda explicar la asociación. A pesar de estos resultados preliminares, aún no se ha podido determinar con certeza los factores genéticos involucrados en la determinación de CMD en DP.

El hallazgo de estos factores permitirá, a través de la creación de un kit diagnóstico, identificar los animales portadores a una temprana edad, permitiendo realizar controles periódicos, para evaluar el desarrollo de la enfermedad y poder instaurar un plan terapéutico acorde, mejorando la expectativa de vida del paciente. Por otro lado, conocer los animales que porten las mutaciones genéticas aportará herramientas para realizar cruzamientos selectivos, con el fin de disminuir la incidencia de la CMD. Finalmente, el uso del DP como modelo animal podría tener ventajas importantes para extrapolar los resultados hacia estudios de CMD en humanos.

En base a esto el Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET) en conjunto con el Servicio de Cardiología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLP están desarrollando estudios de asociación genética con microarray de SNPs para detectar mutaciones relacionadas con el desarrollo de CMD en DP.

CONCLUSIONES

Los avances en el diagnóstico genético de CMD no son del todo concluyentes hasta la fecha, por lo que el hallazgo de genes que predispongan al desarrollo de la enfermedad plantea desafíos para el cambio de los paradigmas de la medicina cardiovascular de cara al futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. WESS G, SCHULZE A, BUTZ V, SIMAK J, KILICH M, KELLER LJ, MAEURER J, HARTMANN K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010; 24:533-538.
2. KITTLESON MD Primary Myocardial Disease - Primary Myocardial Disease Leading to Chronic Myocardial Failure. En: Kienle RD, Kittleson MD, editores. *Small Animal Cardiovascular Medicine Textbook*. USA: Mosby; 1998 .319-346.
3. O'GRADY MR, O'SULLIVAN ML. Dilated cardiomyopathy: An update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34:1187-1207.
4. SIMPSON S, EDWARDS J, FERGUSON-MIGNAN T, COBB M, MONGAN NP, RUTLAND C. Genetics of human and canine dilated cardiomyopathy. *International journal of genomics*, 2015. 204823-13 pages.
5. MEURS KM, LAHMERS S, KEENE BW, WHITE S, OYAMA M, MAUCELI E, LINDBLAD-TOH K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Hum Genet* 2012; 131:1319-1325.
6. MAUSBERG TB, WESS G, SIMAK J, DROGEMULLER C, WEBSTER MT, STEPHENSON H, MC EVAN J, LEEB T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *PLoS one* 2011; 6:e20042.
7. OWCZAREK-LIPSKA M, y col. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. *Anim Genet* 2013; 44:239.